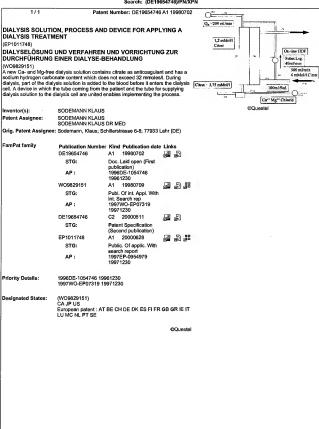
## Search: (DE19654746)/PN/XPN







® BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES PATENTAMT

## © Offenlegungsschrift © DE 196 54 746 A 1

Aktenzeichen:
 Anmeldetag:
 Offenlegungstag:

196 54 746.6 30. 12. 96 2. 7. 98 (f) Int. Cl. 6: A 61 K 33/14 A 61 K 33/10 A 61 K 31/19 A 61 M 1/14

(7) Anmelder:

Sodemann, Klaus, Dr.med., 77933 Lahr, DE

(4) Vertreter:

Mitscherlich & Partner, Patent- und Rechtsanwälte, 80331 München @ Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

S Entgegenhaltungen:

DE 41 25 819 A1 DE 41 14 908 A1

New England Journal of Medicine 308 (1983) S.258-263:

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- (4) Dialyselösung
- ® Die Erfindung beschreibt eine neue Ce- und Mg-freie Dialyseldisung, die zur Gerinnungshemmung Cirtet enthält, und bei der der Gehalt en Netriumhydrogencarbonat 22 mMol/I nicht überseigt. Ein Teil der Dialyseldisung wird bei Durchführung der Dialyse dem Blux vor Einritft in die Dialysezielle zugesetz. Eine Vornichung, bei der die die Dialysezielle zugesetz. Eine Vornichung, bei der die tung der Dialyseldisung zur Dialysezielle verbunden sind, ermöglicht die Durchführung des Verfahrens.



Die Erfindung betrifft eine neue Dialyselösung zur Verwendung bei der Hämodiafiltrationsbehandlung und bezieht sich insbesondere auf eine acitumfreie eitstalltige Dialyselösung, die nach Sterilifiltration auch als Substitutionslösung eingestzt wird, Konzentante zu deren Herstellung und eine Vorrichtung zu deren Anwendung. Die Erfindung bei ertifft weiterhin ein neues Verfahren unter Verwendung der

Dialyselösung.

Bei der Hämodialysebehandlung stellt die Notwendigkeit der Gerinnungshemmung unverändert ein kritisches Problem dar. Die bisher eingesetzten, gerinnungshemmenden Substanzen, wie unfraktioniertes Heparin, niedermolektularers lieparin oder auch neuerdings synthetisch hergestelltes Hirudin weisen bei hirer Anwendung grundstätzlich Einflüsse auf die Gerinnungssituation des menschlichen Organismus auf. Die Blutungsgefährding durch all diese Verfahren ist trotz zahlreicher Anstrengungen bislang noch nicht befriedigend gelöst.

Zur Tokalen Gerinnungsbernmung im extrakorporalen Kreisland wird gemße iener Verfolfentlichung von Pinnick et al. (New England Journal of Medicine 308 (1983), 282–283, Pinnichun-Clratt dingesetzt. Der Elinsatz dieses Verfaltens ist jedoch experimentiell, da die technischen Strottensten vorussetzungen für einen routinensiligen Elinsatz bieber nicht verhanden sind. Das Verfalten hat sich zwar dahingsmeines Gerinnungsstussion des Paelients auftrelen, konnteniens Gerinnungsstussion des Paelients auftrelen, konntesich aber aufgrund des Pehlens von entsprechend zubereite- 10 ten Löungen als Kontieverfalten nicht etablieren.

Die DE-OS 41 14 908.4 beschreibt eine Dialyselbsung, dere wessentlicher Verteil darin leigt, auß dem Dist mitstels Diffusion über die Membran des Filters aus einer eitrahaltigen Dialyselbsung, Citrationen zugeführt werden, Nachstellig 23 bei diesem Verfahren ist jedoch, daß die Gerinungsbernung ert im Dalyselfter selbst eineszt und der Schlauch-abschnitt zwischen der Einstahmenadel des Blutes (sog. \*\*arteille Nadel)\* und dem Blinnitt in den Filter noch Keine Gerinungsbernung autweist. Diese Vorgebensweise hat 40 auch den Nachtell, daß zur wirksamen Gerinungssehmung im extrakorporalen System teilweise unerwünscht hobe Citrationzentationen erforechte in die.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die vorstehend beschriebenen Nachteile der bisherigen Verfahren zu beheben.

Diese Aufgabe wird mit einer Dialyselösung gelöst, die einen reduzierten Gehalt an Hydrogencarbonat aufweist und dem Blut noch vor Eintritt in die Dialyse-Filtereinheit zugesetzt wird.

Gesmäßeiner Ausführungsform betrifft die Pfindung eine Dialyselbemag zur Vervendung bei der Dialysebendung auch und sone ist besonder geseignet, dur sone ist besonder geseignet, dur dangen die Kinstlichen Niesen, welche im wesentlichen calciumund magnetismfreit ist und Citra- sowie Nariumionen ein Ekt auf den jeweiligen Patiesnicht auf den jeweiligen Patieshält, webei die Menge an Hydrogenearbonas in der Lösung 35 messungen bestimmt werden. 
32 mMod // nicht überschreitet.

Die erfindungszensfäße Di.

Die erfindungszensfäße Di.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur extrakorporalen Behandlung einer Blutprobe geliefert, bei der der Blutprobe noch vor Erreichen des Dialysefilters die erfindungsgemäße Dialyselßsung in physiologisch 60 verträglichen Mengen zugesetzt wird.

Gemäß noch einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, bei dem die zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle derart verbunden sind, daß die Dialyselösung dem Blut noch vor Erreichen der Dialysezelle zuseführt wird.

Die anliegende Figur zeigt eine schematische Darstellung

der Arbeitsweise des erfindungsgemäßen Verfahrens. Blut wird über Leitung (1) dem Dialysefilter (2) zugeführt und gelangt nach Behandlung im Filter (4) über Leitung (3) wieder zum Ausgangsort zurück. Der Stromfluß des Blutes wird 5 über eine Pumpenvorrichtung (5) reguliert. Die erfindungsgemäße Dialyselösung (13) gelangt über die zuführende Leitung (6) zu dem Dialysefilter (2) und durch die abgehende Leitung (7) wieder aus dem Filter heraus. Ein Teil der Dialyselösung wird mittels Leitung (8) aus der zuführenden 10 Leitung (6) entnommen und der Leitung (1) vor der Filtereinheit (2) zugesetzt. Die Menge an abgeführter Dialyselösung kann durch eine Pumpenvorrichtung (9) reguliert werden. Über Leitung (10) werden dem zum Ausgangspunkt zurückströmenden Blut Ca- und Mg-Ionen zugesetzt, deren Strömungsmenge durch eine Pumpenvorrichtung (12) reguliert werden kann.

Die in der erfindungsgemäßen Lösung befindliche Menge an Citrat beträgt zwischen etwa 1-15 mMol/1, vorzugsweise zwischen etwa 5 bis 13 mMol/1. Am meisten bevorzugt bezo trägt die Menge an Citrationen 6 mMol/1.

Die Menge an Natriumionen beträgt im allgemeinen zwischen 130 und 165 mMol/I, wobei eine Menge von 133–145 mMol/I bevorzugt ist. Die Menge an Natriumionen, die sich am geeignetesten erwiesen hat, beträgt 138 mMol/I.

Die in der erfindungsgemäßen Dialyselösung enthaltene Menge an Hydrogencarbonat darf erfindungsgemäß 32 mMol nicht überschreiten, da andernfalls mit einer metabolischen Alkalose zu rechnen ist.

meine Gerinnungssituation des Patienten auftreten, konnte sich aber aufgrund des Fehlens von entsprechend zubereite ten Lösungen als Routineverfalten nicht etablieren. Die DF-OS 41 14 908.4 beschreibt eine Dialyselösung, deren wesentlicher Verteil darin liegt, daß dem Blut mittels

Der pH-Wert der LÖsungen kann vom Pachmann anhandenseines allgemeinen Fachwissen som durter Bertickeitung und einer Selfschieding und er jeweiligen Patientendaten entsprechen deingestellt werden. Zur Einstellung des pH-Wertes hat es sich zweckmäßig erwiesen Trinatriumtricitrat und Zittonenslure einsprechend zu kombinieren, so des beispielsweise bei einer Konzentration von 5 mMo/l Trinatriumcitrat 1 mMo/l Zitronenslure inzugerfügt wird.

Die Osmolarität der eingesetzen Verdinnung ist nicht besonders beschrächt, mit der Maße, ach sie inphysiologisch verträglich ist. Die Osmolarität liegt vorzugsweise im Be-Srich von ca. 260 mOsmol -330 mOsmul, und kann vom behandelnden Arzt gegebenenfalls auf die Bedürfnisse das jeweiligen Perleaten abpestimmt werden. Die bevorzugte Osmolarität liegt zwischen 280-300 mOsm/l. Die Osmolarität sich andere im Stand der Tochnik betaamte Mittel, wie beispielsweise Aminoslamen, verwendet werden Konnen. Glisose ist besonders geeignet, das ig un tredabolisch abbuabur und zudem kostenginnigt ist. Durüber hinaus kann der Hictelt auf den jeweiligen Petienen einfisch durch Blutzuscherfelt auf den jeweiligen Petienen einfisch durch Blutzuscher-

Die erfindungsgemäße Dialyselösung kann zudem als Konzentrat vorliegen, um beispielsweise den Transport zu erleichtern und kann bei Bedarf direkt am Gerät mit einer entsprechenden Lösung verdünnt werden.

Dabei kann durch die jeweils gewählte Verdünnung die für den jeweilig zu behandelnden Patienten gewünschte Konzentration, der pH-Wert, sowie die jeweilige Osmolarität der Einsatzlösung direkt an der Vorrichtung eingestellt werden.

Es hat sich nun gezeigt, daß der Gerinnungsneigung des Blutes durch Hämokonzentration im Filter und durch die große Oberfläche des Filters einerseits durch das Aufschwemmen des Blutes vor Erreichen der Filtereinheit und

gleichzeitig durch Zufuhr von steigenden Citratmengen im Filter erfolgreich begegnet werden kann. Zusätzlich zeigt sich, daß ein verstärkter konvektiver Stofftransport im Filter stattfindet, was überraschenderweise, im Vergleich zur herkömmlichen Hämodialyse, eine verbesserte Reinigungswirkung für größere Moleküle ergibt.

Dabei sind auch geringere Citratmengen verwendhar. Dies ist insbesondere bei Patienten von Vorteil, bei denen aufgrund einer Lebererkrankung der Citrat-Stoffwechsel gedurch Wahl äußerst geringer Citratmengen in der Dialyselösung nicht überschritten werden muß.

Die geringen Citratmengen führen auch dazu, daß der bei einem Dialysepatienten bereits gestörte Säure-Base-Haushalt nicht weiter nachteilig beeinflußt wird. Durch die Kom- 15 bination von Citrat mit den angegebenen geringen Mengen an Hydrogencarbonat wird vielmehr eine vorteilhafte Abpufferung des gestörten Säure-Base-Gleichgewichts des Blutes eines Dialysepatienten bewirkt.

Durch die erfindungsgemäße Lösung ist es darüber hinaus 20 auch möglich geworden, in der Dialyselösung vollständig auf die Verwendung von Acetat zu verzichten, das bei der Hydrogencarbonat-Dialyse in einer Konzentration von 3 mMol/l eingesetzt werden mußte. Die Essigsäure kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Citronensäure er- 25 setzt werden, die in den Kreislauf des Patienten ohne die mit Acetat einhergehenden Probleme der nachteiligen Auswirkung auf die Kreislaufstabilität des Patienten aufgenommen wird

Als Filter für die Dialyse sind alle im Stand der Technik 30 bekannten Filter einsetzbar und der für den jeweiligen Einsatz zweckmäßigste Filter kann unter Berücksichtigung der ieweiligen Patientendaten gewählt werden.

Die Erfindung wird nun im folgenden näher erläutert.

Ein Teil der citrathaltigen, calcium- und magnesiumfreien 35 Lösung mit reduziertem Natriumhydrogencarbonatgehalt wird dem Dialysekreislauf durch eine Pumpe entzogen und gegebenenfalls nach Sterilfiltration dem Blut noch vor Erreichen des Filters zugeführt. Ein bevorzugtes Mischungsverhältnis wird dadurch erzielt, daß der Blutfluß ca. fünfmal 40 höher liegt als der Fluß der zugeführten eitrathaltigen Lösung (bei einem Blutfluß von 250 ml/min werden folglich 50 ml/min citrathaltige Lösung ins Blut gepumpt). Zur Durchführung des Verfahrens kann ein im Handel erhältliches Gerät der Firma Fresenius Medical Care (MTS 4008 45 Mono) mit einigen Modifikationen eingesetzt werden. Die in dem Gerät vorhandenen Pumpen werden durch eine Änderung der Steuerungssoftware so eingesetzt, daß die erfindungsgemäßen Lösungen mittels Pumpen zugeführt werden

Nach dem aktuellen Stand der Dialysetechnik handelt es sich definitionsgemäß um eine Hämodiafiltration mit Online-Herstellung einer sterilen, calcium- und magnesiumfreien, citrathaltigen Dialyselösung, die als Substitutionslösung in Prädilutionstechnik eingesetzt wird. Wegen der cal- 55 cium- und magnesiumfreien Dialyselösung muß zur Erzielung einer ausgeglichenen Salzbilanz über eine Pumpe ein Calcium- und Magnesiumchlorid-Gemisch unmittelbar über die zum Patienten zurückführende Anschlußnadel gegeben werden, Eine grundsätzliche Beschreibung des Verfahrens 60 findet sich in der DE-OS 41 14 908, die hiermit unter Bezugnahme mit aufgenommen wird.

In der erfindungsgemäßen Dialyselösung liegt das Verhältnis der Citrationenkonzentration und der Natriumionenkonzentration vorzugsweise zwischen 1:160 und 1:9 (= 65 15:130).

Üblicherweise wird den Dialysezentren nicht die Dialyselösung angeliefert, sondern Konzentrate, die für die Anwen-

dung am Patienten in der Dialvsemaschine mit Umkehrosmosewasser verdünnt werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden 2 Konzentrate eingesetzt, wobei das eine als sogenanntes Grundkonzentrat das Kation Natrium und die beiden Anionen Hydrogencarbonat und dreiwertiges Citrat als lösliche Salze enthalten. Das Ionenkonzentrationsverhältnis zwischen Citrat und Natrium liegt hierbei wie vorstchend aufgeführt. Das zweite Konzentrat (Individualkonzentrat) enthält neben Natriumstört ist, so daß deren Verstoffwechselkapazität von Citrat 10 chlorid gegebenenfalls Kaliumchlorid in einer variablen Menge, sowie 1 mMol/l Zitronensäure und gegebenenfalls 2 g/l Glucosemonohydrat, um die Osmolarität anzuheben.

Das Grundkonzentrat enthält die wesentlichen Komponenten der erfindungsgemäßen Lösung und das Individualkonzentrat ermöglicht die Anpassung an unterschiedliche Einsatzbedingungen bei erhöhten/erniedrigten Kaliumwerten des jeweiligen Patienten.

Ein bespielhaft aufgeführtes Grundkonzentrat bzw. Individualkonzentrat enthält die folgenden Bestandteile:

Grundkonzentrat: Natriumhydrogencarbonat: 28,04 g, Tri-Natriumcitrat × 2 H<sub>2</sub>O: 23,16 g Natriumchlorid: 74, 51 g Wasser: 956 ml.

Individualkonzentrat: Natriumchlorid: 131,49 g Kaliumchlorid: 22.37 g Citronensäure Monohydrat: 23,64 g Glucose Monohydrat: 330,0 g Agua ad ini.: 708 ml

pH-Wert der Verdünnung (1 + 149): 3,35 Osmolarität der Verdünnung (1 + 149): 45,85 mOsmol/l.

Bei Einsatz einer calcium- und magnesiumfreien Dialyselösung ist eine Konzentration von 4 mMol/l Citrat im Blut im allgemeinen ausreichend, um eine effektive Gerinnungshemmung zu erzielen. Aus diesem Grund werden dem endgültigen Dialysebad, 6 mMol des Anions Citrat zugesetzt, wobei 5 mMol/l aus Trinatrium-Citrat herrühren (Grundkonzentrat) und 1 mMol/l aus Zitronensäure (Individualkonzentrat). Die Zitronensäure ersetzt die typischerweise bei der Bicarbonatdialyse hinzugefügte Essigsäure.

Das Grundkonzentrat für die Citratdialyse, das Natriumhydrogencarbonat und Trinatrium-Citrat enthält, wird für die Anwendung in der Maschine verdünnt, vorzugsweise im Verhältnis 1:15. Das zweite beschriebene glucose- und zitronensäurehaltige Individualkonzentrat wird für die Anwendung im Verhältnis 1: 150 verdünnt, Diese Verdünnung geschieht in der Maschine, anschließend werden die verdünnten Konzentrate zusammengeführt und stellen die in Anspruch 1 dargestellte Dialyselösung dar.

Die Wirkungsweise des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nun unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher erläu-

Die aus Grund- und Individualkonzentrat hergestellte Dialyselösung (13) wird mit einer Flußgeschwindigkeit von 500 ml/min im Gegenstrom zum Blut in den Dialysefilter gepumpt. Vor Erreichen des Dialysefilters werden aus der Dialyselösung (13) mittels einer weiteren Pumpe (9) typischerweise 40 bis 50 ml/min abgezweigt, die nach einer Sterilfiltration über einen weiteren Filter (nicht gezeigt) dem sogenannten arteriellen Blutschlauch zugeführt werden. Der Blutfluß beträgt typischerweise 200 bis 250 ml/min, so daß bei der vorgegebenen Einstellung im Verhältnis von ca. 5:1 eine Citratkonzentration von 1,2 mMol/l im in die Filterein-

heit einströmenden Blut erreicht wird, Im weiteren Verlauf steigt der Citratgehalt des Blutes durch Diffusion aus der citrathaltigen Dialyselösung auf ca. 4 mMol/l an, mit der das Blut letztlich den Filter verläßt. Durch diese Konzentration und fehlendes Calcium und Magnesium im Dialysebad wird 5 im Filter und den dahinterliegenden Schlauchabschnitten eine Blutgerinnung vollständig verhindert, Zum Ausgleich des Calcium- und Magnesiumverlustes im Dialysefilter wird eine Calcium-/Magnesiumlösung im Bypass über die liegende venöse Nadel zugegeben. Die Strömungsgeschwin- 10 digkeit für diese Lösung liegt bei etwa 100 ml/Std und wird durch die Pumpe (12) bewirkt, Durch die Calciumzugabe ins venöse Blut wird die Gerinnung unmittelbar wieder normalisiert.

Durch eine programmtechnische Steuerung kann erreicht 15 werden, daß nur alle Pumpen gleichzeitig arbeiten können, d, h, bei laufender Blutpumpe muß sowohl fertiggemischtes Dialysat bereitgestellt als auch Substitutionslösung in den Blutschlauch gepumpt werden. Zudem ist es möglich, daß gleichzeitig Calcium-/Magnesiumchlorid-Lösung in die ve- 20 nöse Nadel gefördert wird. Bei Stillstand einer Pumpe müssen auch die übrigen Pumpen inaktiviert werden. Das Verhältnis von Blutfluß zu Substitutionslösungsfluß ist typischerweise auf einen vorbestimmten Wert, vorzugsweise 5:1, fix eingestellt, und die Flüssigkeitsbilanzierung wird 25 durch das vorhandene Bilanzkammersystem der Maschine automatisch erreicht. Bei einer typischen Behandlungsdauer von 4 bis 5 Stunden müssen noch zusätzliche 400 bis 500 ml Ultrafiltration wegen der Calcium- und Magnesiumchloridzufuhr berücksichtigt werden.

## Patentansprüche

- 1. Dialyselösung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, welche im wesentlichen calcium- und 35 magnesiumfrei ist und zwischen etwa 1-15 mMol/I Citrat sowie 130-165 mMol/l Natriumionen enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Hydrogencarbonat 0-32 mMol/l beträgt.
- 2. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekenn- 40 zeichnet, daß die Dialyselösung höchstens maximal etwa 0,2 mMol/l Calcium enthält.
- 3. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung etwa 6 mMol/l
- 4. Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Hydrogencarbonationen 20 mMol/l beträgt.
- 5. Konzentrat zur Herstellung einer Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch 50 gekennzeichnet, daß das Verhältnis des Citrat-Anteils zum Natriumanteil zwischen etwa 1: 160 und 1: 9 be-
- 6. Verfahren zur extrakorporalen Reinigung von Blut, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dialyselösung nach 55 einem der vorhergehenden Ansprüche dem Blut noch vor Erreichen der Dialysemembran zugesetzt wird,
- 7. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der dem Blut zugeführten Dialyselösung 20-100 ml Dialyselösung/200 ml Blut/min be- 60
- 8. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der dem Blut zugeführten Dialyselösung 40 ml Dialyselösung/200 ml Blut/min beträgt. 9. Vorrichtung zur Dialysebehandlung mit künstlichen 65 Nieren mit einer Dialysezelle, einer Förderpumpe für das Patientenblut und mit einer Förderpumpe für die Dialyselösung, zuführenden Leitungen für Blut und

Dialyselösung zur Dialysezelle und abführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung von der Dialyselösung, dadurch gekennzeichnet, daß die zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle derart verbunden sind, daß die Dialyselösung dem Blut noch vor Erreichen der Dialysezelle zugeführt wird. 10. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß an der Leitung zur Blutrückführung nach der Dialysezelle eine Dosierpumpe angeordnet ist, die dem Patientenblut aus einem Vorratsbehälter Ca- und Mg-Ionen zuführt.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 und 10. dadurch gekennzeichnet, daß die zuführenden oder abführenden Leitungen der Dialysezelle Förder- oder Dosierpumpen aufweisen, die so miteinander verbunden sind, daß sie nur gleichzeitig arbeiten können.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, die zusätzlich einen Stillstandsalarmgeber enthält.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

